

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING  
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

### **Best Available Images**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

**BLACK BORDERS**

**TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT**

**BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE**

**VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS**

**UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE  
COPY. AS RESCANNING *WILL NOT*  
CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT  
REPORT THE IMAGES TO THE  
PROBLEM IMAGE BOX.**



PCT-

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



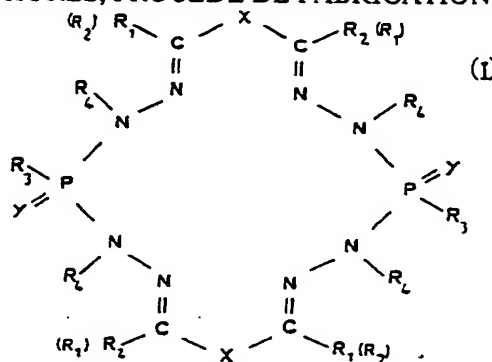
3

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>4</sup> : <b>C07F 9/65</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 88/ 07048</b> (43) Date de publication internationale: 22 septembre 1988 (22.09.88)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR88/00131</b> (22) Date de dépôt international: <b>7 mars 1988 (07.03.88)</b> (31) Numéro de la demande prioritaire: <b>87/03610</b> (32) Date de priorité: <b>13 mars 1987 (13.03.87)</b> (33) Pays de priorité: <b>FR</b> (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75700 Paris (FR). INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE [FR/FR]; Place des Hauts-Maurats, F-31006 Toulouse Cédex (FR).</b> (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>MAJORAL, Jean-Pierre [FR/FR]; 23, rue de Salas, F-31520 Ramonville-Saint-Agne (FR). BADRI, Meryam [FR/FR]; 8, rue Colbert, Bât. K, F-31400 Toulouse (FR). GARRIGUES, Bernard [FR/FR]; 13, rue du Panoramique, F-31650 Saint-Orens-de-Gameville (FR). RIGAL, Luc [FR/FR]; 12, rue de Bigorre, F-31130 Balma (FR). GASET, Antoine [FR/FR]; 75, allée de Brienne, F-31000 Toulouse (FR). DELMAS, Michel [FR/FR];</b>		30, résidence des Amazones, F-31320 Auzeville-Tolosane (FR). (74) Mandataire: <b>BARRE, Philippe; Cabinet Barre-Gatti-Laforgue, 95, rue des Amidonniers, F-31069 Toulouse Cédex (FR).</b> (81) Etats désignés: <b>AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</b> Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	

(54) Title: **PHOSPHOROUS-CONTAINING ORGANIC MACROCYCLES, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND APPLICATION**

(54) Titre: **MACROCYCLES ORGANIQUES PHOSPHORES, PROCEDE DE FABRICATION ET APPLICATIONS**



(57) Abstract

New phosphorous-containing macrocycles and process for their production, said process consisting in creating a bridge of imine linkages between at least two molecules of a dicarbonyl compound and at least two molecules of phosphohydrazide. Each macrocycle consists of at least one closed chain composed of an even number, equal to or more than four, of synthons, each synthon corresponding to a molecule which, in the chain, follows a synthon corresponding to the other molecule. Said process enables in particular the production of macrocycles having following the molecular structure (I).

(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux macrocycles organiques phosphorés et leur procédé de fabrication. Ces macrocycles sont fabriqués en réalisant un pontage par des liaisons imine, entre au moins deux molécules de composé dicarbonylé et au moins deux molécules de phosphohydrazid. Chaque macrocycle comprend au moins une chaîne fermée composée d'un nombre pair supérieur ou égal à 4 de synthons, chaque synthon correspondant à une molécule succédant dans la chaîne à un synthon correspondant à l'autre molécule. Le procédé permet en particulier de fabriquer les macrocycles de structure moléculaire (I).

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

## 1

MACROCYCLES ORGANIQUES PHOSPHORES,  
PROCEDE DE FABRICATION ET APPLICATIONS

5 L'invention concerne de nouveaux macrocycles organiques phosphorés et leur procédé de fabrication. Elle s'étend à des applications spécifiques de certains de ces macrocycles.

On sait que les macrocycles organiques sont  
10 des enchaînements hydrocarbonés refermés sur eux-mêmes selon un agencement géométrique, symétrique ou non. Par "macrocycle", on entend des composés cycliques possédant au minimum 14 atomes dans la chaîne. L'intérêt de ces macrocycles réside dans leurs propriétés biologiques (notamment  
15 antibiotique) et surtout, dans leurs propriétés complexantes vis-à-vis de cations, permettant en particulier de véhiculer ces derniers d'un milieu à un autre.

Une famille particulière de ces macrocycles réside dans les macrocycles organiques phosphorés qui, grâce à  
20 la présence de phosphore ou de groupements phosphorylés ou thiophosphorylés, ont des propriétés complexantes accentuées et des propriétés sélectives, permettant de complexer des cations difficilement complexables par les autres macrocycles. Cet effet provient des caractéristiques stériques et surtout  
25 des doublets libres apportés soit par les phosphores, soit par les groupements phosphorylés ou thiophosphorylés.

Toutefois, très peu de macrocycles phosphorés ont pu à l'heure actuelle être préparés, les procédés de synthèses connus étant limités à des composés bien  
30 spécifiques ; de plus, ces procédés sont de mises en oeuvre délicates et très onéreuses.

On connaît par exemple un procédé de synthèse de macrocycles phosphorés, dérivés des éthers couronnes, qui consiste à faire réagir un polyol avec un composé halogéné  
35 phosphoré ; ce procédé est illustré dans les publications suivantes :

- Raevskii, O.A. ; Solotnov, A.F. ; Shtepanek A.S. ; Kudrya T.N. ; Izv. Akad.Nauk SSSR Ser.Khim 1984, (4) p 797-803,
- Kudrya, T.N. ; Chaikovskaya A.A. ; Roshkova, Z.Z., Pinchuk  
40 A.M. Zh. Obshch.Khim 1982, 52 (5) p 952-4 ou p 1092-5,

- Golovaty, V.G. ; Kocot E.N. Teor Eksp.Khim 1981, 17 (5) p 849-51,
- Kirsanov, A.V. ; Zasorina, V.A. ; Shtepanek A.S., Pinchuk A.M. Dokl.Akad.Nauk SSSR 1981, 259, p 1112-13,
- Ciampolini, M. ; Dapporto, P. ; Nardi, N. ; Zanobini F. ; J.Chem. Soc. Chem. Comm. 1980, (4) p 177-8,
- Yatsimirskii, K.B. ; Kabachinck, M.I. ; Sinyavskaya E.I. ; Konstantinovskaya, M.A. ; Medved, T. Ya ; Polikarpov, Yu.M. ; 10 Bodrin, G.V. Zh. Neorg.Khim 1980, 25 (7) p 1788-92,
- Kaplan, L.J. ; Weisman G.R. ; Gram, D.J. J. Org. Chem. 1979 44 (13) p 2226-33,
- Yatsimirskii, K.B. ; Bidzilya, V.A. ; Golovkova, L.P. ; Shtepanek, A.S. Dokl. Akad. Nauk SSSR 1979, 244 (5) p 1142-5,
- 15 - Newkome, G.R. ; Hager, D.C. J. Am. Chem. Soc. 1978, 100 (17) p 5567-8,
- Kudrya, T.N. ; Shtepanek, A.S. ; Kirsanov, A.V. Zh. Obshch.Khim 1978, 48 (4) p 927.

20 Ce procédé s'accompagne nécessairement d'une phase finale de séparation des macrocycles par rapport aux composés de départ, qui comporte de nombreuses étapes, est très délicate et onéreuse et conduit à un rendement global très faible.

25 Un autre procédé consiste à cycliser des amines tertiaires halogénées avec des phosphines métallés pour obtenir un macrocycle saturé : "Ciampolini, M. ; Nardi, N. ; Zanobini, F. ; Cini, R. ; Orioli P.L. Inorg. Chim. Acta. 1985 76 (1) L17-L19". Un tel macrocycle possède une réactivité moindre dans les applications de complexation. Sa fabrication 30 fait appel à des composés de départ difficiles d'accès et de préparation onéreuse.

Un autre procédé permet de préparer des macrocycles polyoxygénés phosphorés, par une succession de réactions d'addition et d'élimination : "Cristol, H. ; 35 Gustau, H.J. ; Fallouh, F. ; Hullet, P. ; Tetrahedron Lett. 1979, (28) p 2591-4". Cette préparation est très longue et extrêmement complexe (7 étapes minimum) et son rendement est limité.

Un autre procédé permet de préparer des 40 macrocycles dissymétriques à un seul phosphore, en faisant

réagit du dipyridyl-phényloxyde de phosphine avec des composés alcoxides : "Newkome, G.R. ; Hager, D.V. ; J. Am. Chem. Soc. 1978, 100<sup>e</sup> (17) p 5567-8". Le composé phosphoré de départ est très difficile d'accès.

Tous ces macrocycles ont été synthétisés en laboratoire pour étude et aucun ne fait actuellement l'objet d'une fabrication industrielle en raison de leur coût extrêmement élevé et de leurs procédés de fabrication très complexes. En outre, aucun de ces macrocycles ne possède le motif N - N - P - N - N qui, comme l'ont mis en évidence les inventeurs, apporte une sélectivité dans la complexation, extrêmement intéressante dans de nombreuses applications.

Il est à noter qu'on sait par ailleurs fabriquer des hétérocycles (c'est-à-dire des enchaînements à moins de 14 atomes et généralement de l'ordre de 6 à 8 atomes) qui possède un motif N - N - P - N - N. Toutefois, ces composés ne sont pas des macrocycles et leur taille est trop réduite pour présenter les propriétés spécifiques des macrocycles et en particulier les propriétés de complexation. Certaines fabrications de ces hétérocycles sont effectuées par des réactions de condensation traditionnelles entre deux réactifs, conduisant à la fixation classique d'une molécule d'un des réactifs sur une molécule de l'autre réactif. Par exemple, l'article suivant : "Journal of General Chemistry of the USSR vol. 45 n° 6 partie 2, juin 75 p 1362" décrit une telle réaction entre une molécule de dicétone 1-2 et une molécule de phosphohydrazide. Ce type de réaction bien connu en chimie conduit à des hétérocycles et ne fournit aucun enseignement pour la fabrication de macrocycles qui font partie d'un domaine de la chimie totalement différent.

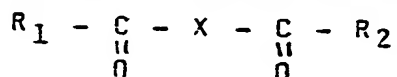
La présente invention se propose de fournir un nouveau procédé de fabrication de macrocycles organiques phosphorés (c'est-à-dire à au moins 14 atomes dans la chaîne) possédant au moins deux motifs N - N - P - N - N. Elle vise à fournir un procédé de mise en oeuvre simple, utilisant des composés de départ disponibles sur le marché à des prix modérés, et conduisant à une séparation extrêmement facile des macrocycles synthétisés.

rendements très élevés, supérieurs à 80 % (le rendement étant défini comme le rapport de la quantité de macrocycles obtenus à la quantité des réactifs de départ).

5 Un autre objectif est de permettre de synthétiser une famille de macrocycles très diversifiée mais possédant toujours au moins deux motifs N - N - P - N - N, en vue de fournir grâce à un large choix de composés la possibilité de moduler les propriétés en fonction de  
10 l'application.

Un autre objectif est de fournir des macrocycles phosphorés susceptibles de présenter soit des propriétés complexantes accrues (nombre beaucoup plus élevé de corps complexés, stabilité accrue des complexes formés), soit  
15 de nouvelles propriétés.

A cet effet, le procédé conforme à l'invention pour fabriquer de nouveaux macrocycles organiques phosphorés consiste à faire réagir des molécules de phosphohydrazide avec des molécules de dialdéhyde ou de  
20 dicétone dont les fonctions carbonyles sont séparées par au moins un atome de carbone, de formule générale



où X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont un atome d'hydrogène ou un groupement ou  
25 enchaînement hydrocarboné, lesdites molécules étant amenées à réagir en les mélangeant dans un solvant apte à dissoudre chacune d'elles, de façon à précipiter des macrocycles comprenant un nombre pair de synthons au moins égal à 4, chaque synthon correspondant à une molécule succédant dans la  
30 chaîne à un synthon correspondant à l'autre molécule.

La mise en présence des deux types de molécules sus-évoquées dans un solvant donne de façon inattendue une réaction de pontage entre au moins 4 molécules et conduit à un assemblage d'au moins 2 molécules d'un des  
35 types et d'au moins 2 molécules de l'autre type, la nature chimique des deux types de molécules en présence fournissant au moins deux motifs N - N - P - N - N dans la chaîne fermée. Ce phénomène particulier, surprenant pour l'homme du métier, peut être interprété en considérant les modifications d'ordre  
40 stérique et électronique induites par la présence du radical X



entre les deux groupes carbonyles de la molécule dialdéhydrique ou dicétonique, et par la présence du groupement phosphoré de la molécule de phosphohydrazide.

5 Le mélange peut être effectué à température ambiante sous agitation ; il est également possible de ralentir et donc régulariser la précipitation par un léger refroidissement du milieu (température de l'ordre de 0° C).

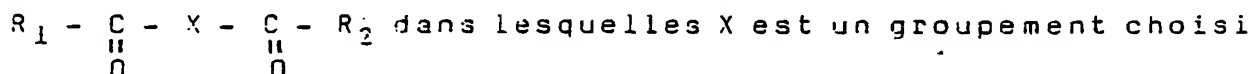
On observe une précipitation spontanée du  
10 macrocycle formé qui peut être ensuite facilement isolé, par exemple par filtration et purifié par recristallisation, avec un séchage final.

Une telle mise en oeuvre en une seule étape, à froid, est extrêmement simple et peu coûteuse. Les deux  
15 composés de départ sont facilement accessibles, soit directement disponibles sur le marché à prix modérés, soit par préparation par des méthodes connues (en particulier on pourra se reporter à la publication suivante pour la préparation des phosphahydrazides : "MAJORAL J.P., KRAEMER Raymond, NAVECH J.,  
20 MATHIS F., Tétrahédron n° 32, p 2633 et suivantes, 1976". La séparation des macrocycles obtenus qui sont seuls à précipiter dans le milieu liquide est elle-même une opération simple et peu coûteuse. Les rendements observés sont compris entre 80 et 95 %.

25 De nombreux macrocycles possédant au moins deux motifs N - N - P - N - N peuvent être fabriqués par le procédé de l'invention, en raison de la très grande variété de substituants possibles dans les molécules de départ.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré, on  
30 utilise les molécules de départ suivantes :

- molécules de dialdéhyde ou de dicétone :



parmi les suivants : aryle, furyle, alkyle, phénoxy, pyridyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont un atome ou un groupement choisi parmi  
35 les suivants : hydrogène, aryle, furyle, alkyle, phénoxy,

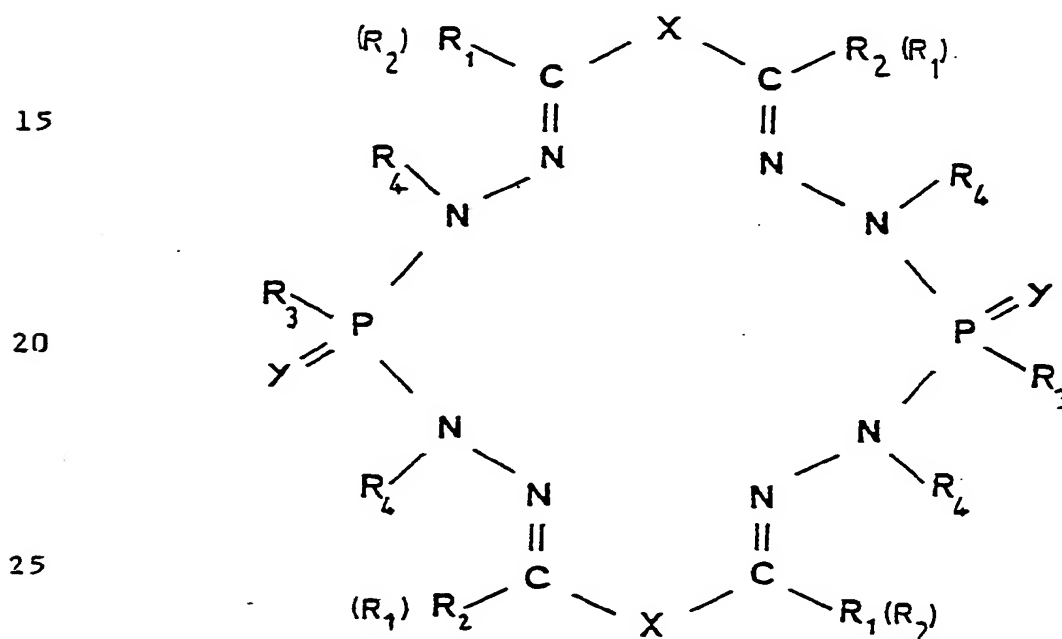
- molécules de phosphodihydrazide :

R<sub>3</sub>P (Y) (NR<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, dans lesquelles R<sub>3</sub> est un hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné, en particulier un  
40 atome ou un groupement choisi parmi les suivants : hydrogène,

halogène, aryle, alkyle, furfuryle, amino, hydrazino,  $R_4$  est un hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné, en particulier un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,  $Y$  un atome d'oxygène, de soufre, de sélénium, un doublet libre, un métal ou un groupement azoté.

Pour obtenir un bon rendement, les mélanges sont effectués dans des proportions stoechiométriques.

L'invention s'étend, en tant que produit nouveau, au nouveau macrocycle organique phosphoré, fabricable par le procédé sus-évoqué, de structure moléculaire suivante :



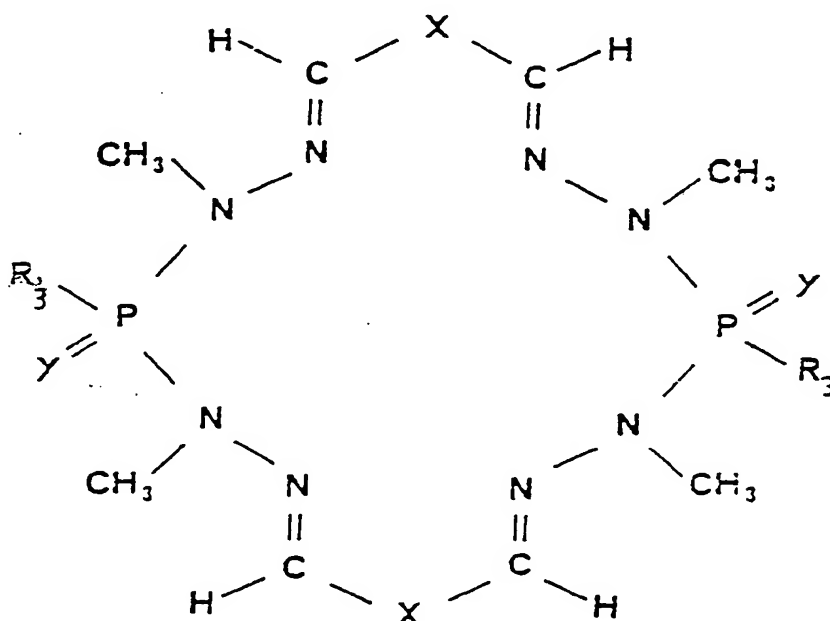
où  $X$  est un groupement ou un enchaînement hydrocarboné,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  sont un atome d'hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné,  $R_3$  un atome d'hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné ou azoté, et  $Y$  un atome d'oxygène, de soufre, de sélénium, un doublet libre, un métal ou un groupement azoté dans lequel l'azote est doublement lié au phosphore.

Cette famille de macrocycles possède des propriétés complexantes remarquables en raison de sa structure cyclique et de la présence d'atomes porteurs de doublets libres dans les motifs  $N - N - P - N - N$  et, le cas échéant, de la présence de groupement anionique (par un choix approprié de  $X$ ) ; ces macrocycles peuvent en particulier être utilisés

pour piéger de petites molécules de dimensions approximativement comprises entre 0,01 et 5 nanomètres (méthanol, chloroforme, dichlorométhane...) ou pour piéger des cations notamment métalliques ou organiques (sodium, potassium, ammonium, baryum, plomb, chrome...). La complexation est particulièrement efficace au moyen des macrocycles conformes à l'invention, à la différence des macrocycles phosphorés décrits dans la littérature. Les atomes, radicaux ou groupements  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  peuvent être en particulier constitués par les espèces évoquées précédemment.

Il est à noter que la complexation sera généralement effectuée directement à partir du macrocycle préalablement préparé. Toutefois, on a mis en évidence qu'il est également possible d'obtenir la complexation en mettant en oeuvre le procédé de fabrication de l'invention en présence de molécules ou cations à piéger. On observe alors la formation du macrocycle avec fixation sur celui-ci de la molécule ou du cation. Bien entendu, le procédé de l'invention s'étend aussi bien à la préparation des macrocycles libres qu'à celle des macrocycles directement complexés.

Les macrocycles suivants seront préférés en pratique en raison de la facilité d'accès des deux composés de départ :



où  $R_3$  est un groupement aryle, alkyle, amino ou hydrazino, Y est un atome d'oxygène ou de soufre et X est un groupement aryle ou furyle.

5 Les exemples qui suivent illustrent le procédé de l'invention, les macrocycles obtenus et leurs propriétés.

#### EXEMPLE 1

##### Préparation des réactifs de départ

10 La synthèse de la bis (méthylhydrazino) phényl thiophosphine est réalisée au moyen d'une solution chloroformique (50 ml) de sulfure de phényl dichlorophosphine (0,1 mole) qui est ajoutée goutte à goutte, sous agitation, à température ambiante à une solution chloroformique (50 ml) de  
15 méthylhydrazine (0,4 mole). L'agitation est maintenue pendant 3 heures. Le chloroforme est ensuite éliminé dans le vide de la trompe à eau. Le résidu huileux est repris à chaud par le mélange benzène-hexane (1/2). Les cristaux obtenus après refroidissement sont recristallisés dans le même mélange.  
20 Rendement 90 %, point de fusion 95-96° C..

Les aldéhydes utilisés dans les exemples suivants ont été acquis sur le marché auprès de la Société "ALDRICH" ; le furanne dicarboxaldéhyde-2,5 utilisé au présent exemple a été préparé selon le mode opératoire suivant.

25 1,6 g d'hydroxyméthylfurfural (Référence "ALDRICH H4,090-7") est mis en solution dans un mélange constitué par 50 ml de diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.) et 50 ml de méthylisobutylcétone (M.I.B.C.) dans un réacteur de 250 ml muni d'une colonne déshydratante de chlorure de calcium sec et  
30 d'un thermomètre. 4 g de dicyclohexylcarbodiimide (Référence "ALDRICH D8,000-2") sont ensuite additionnés avec 0,25 g d'acide orthophosphorique en solution dans 2 ml de D.M.S.O.. La réaction démarre après quelques minutes, ce qui se traduit par une augmentation de température, une précipitation du  
35 dicyclohexylurée, et un dégagement de diméthylsulfure.

Après quatre heures d'agitation, ce précipité est filtré et lavé avec 40 ml de M.I.B.C.. Le D.M.S.O. est extrait de la phase organique récupérée par 100 ml d'eau. Après décantation et séparation des deux phases, on évapore le  
40 M.I.B.C. qui forme l'essentiel de la phase organique. Le

furannedicarboxaldéhyde, 2-5 précipite et est obtenu pur avec un rendement de 90 %.

#### Fabrication du macrocyclo

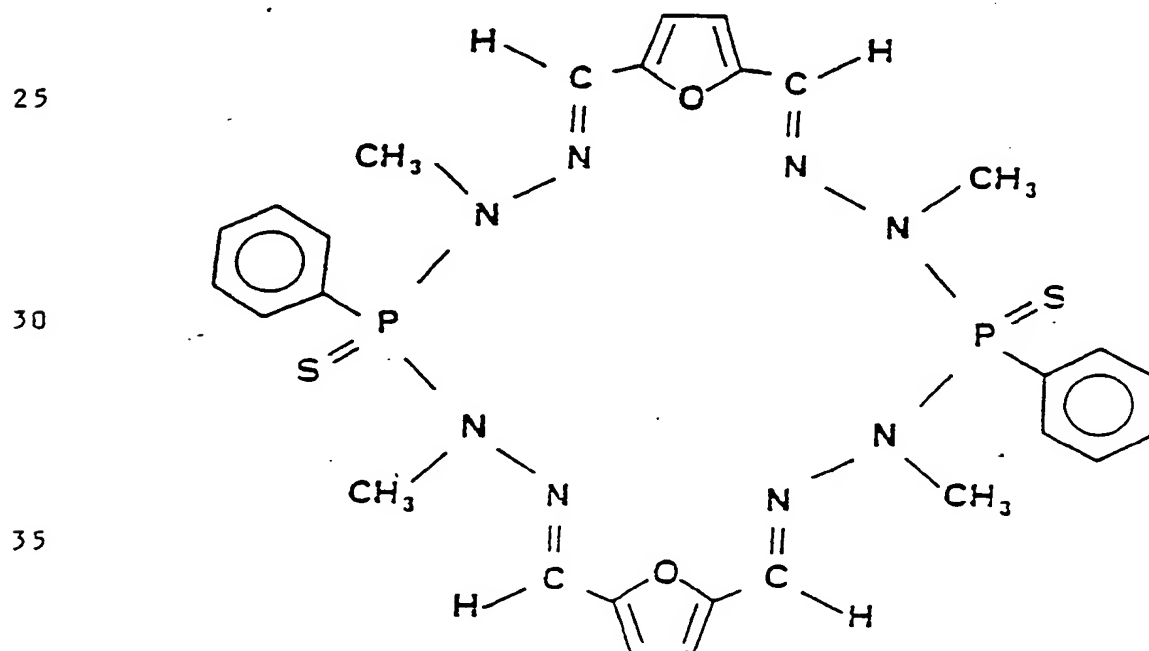
- 5 - 0,008 mole de furanne de dicarboxaldéhyde 2-5 est dissous dans 45 ml de méthanol,
- 0,008 mole de bis (méthylhydrazino) phénylthiophosphine est dissout dans 45 ml de méthanol.

Ces deux solutions sont mélangées sous agitation goutte à goutte à température ambiante dans 30 ml de méthanol. Une fois l'addition terminée, l'agitation est maintenue pendant une heure (environ) à température ambiante.

Le macrocyclo formé précipite dans le milieu réactionnel sous forme d'une poudre jaune clair. Il est séparé par simple filtration et purifié par lavage au reflux du méthanol.

Le rendement pondéral est de 95 %.

Ce macrocyclo a été caractérisé par spectrométrie de masse, par micro-analyse, par ses spectres de résonance magnétique nucléaire du phosphore et du proton et par spectrographie infra-rouge. Il présente la structure suivante :



Le pic moléculaire. (masse moléculaire) fourni par le spectromètre de masse est de 636 ; le macrocyclo

10

possède 20 atomes dans le cycle.

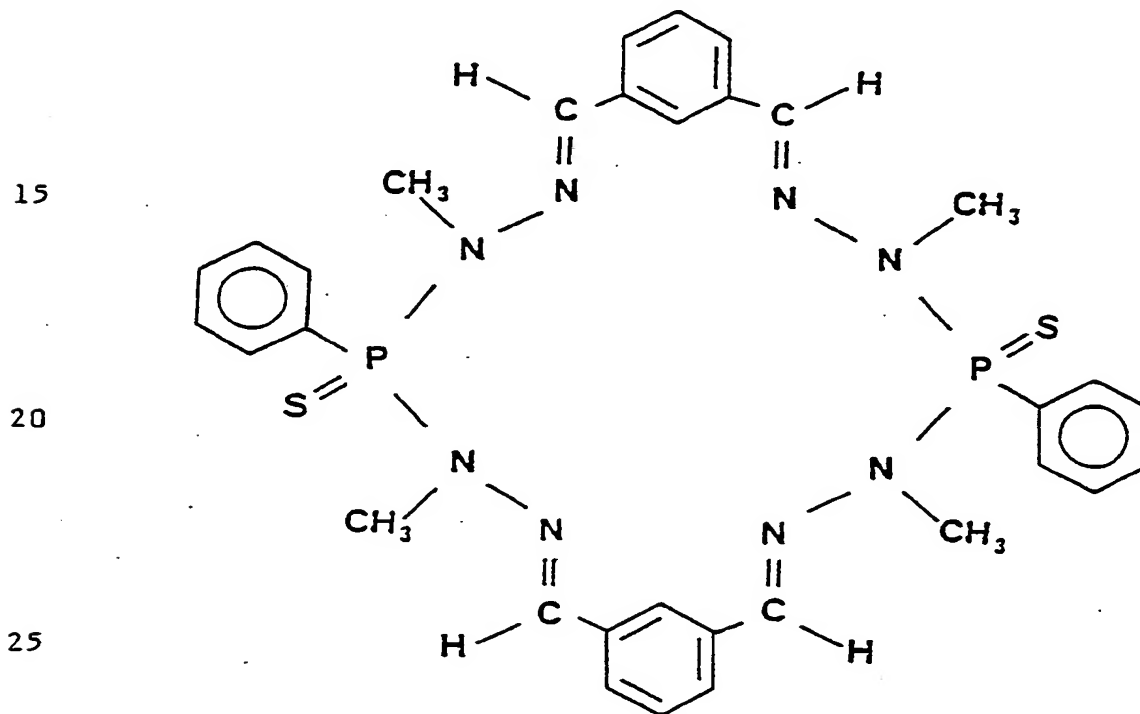
EXEMPLE 2 -

Le même mode opératoire que pour l'exemple 1 (mêmes quantités) est utilisé avec les deux composés de départ :

- phényl dicarboxaldéhyde 1-3,
- bis (méthylhydrazino) phénylthiophosphine.

Le macrocycle obtenu présente la structure

10 suivante :



Le rendement est de 80 %. La masse moléculaire est de 656. Le macrocycle possède 20 atomes dans le cycle.

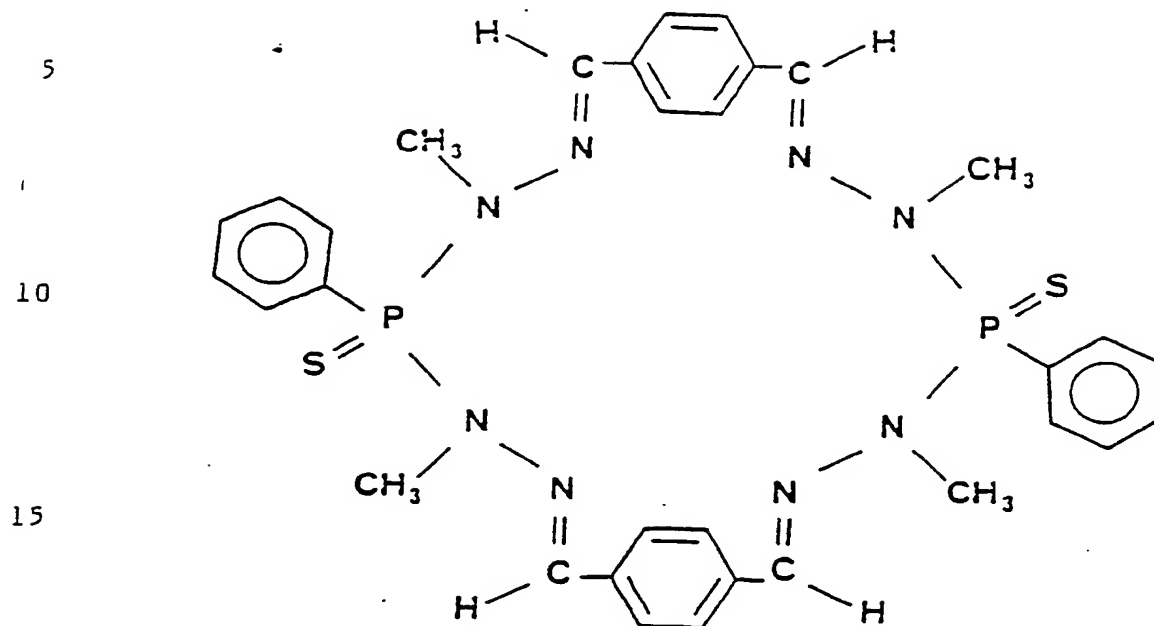
30 EXEMPLE 3

Même mode opératoire :

- phényl dicarboxaldéhyde 1-4,
- bis (méthylhydrazino) phénylthiophosphine.

Le macrocycle obtenu présente la structure

35 suivante :



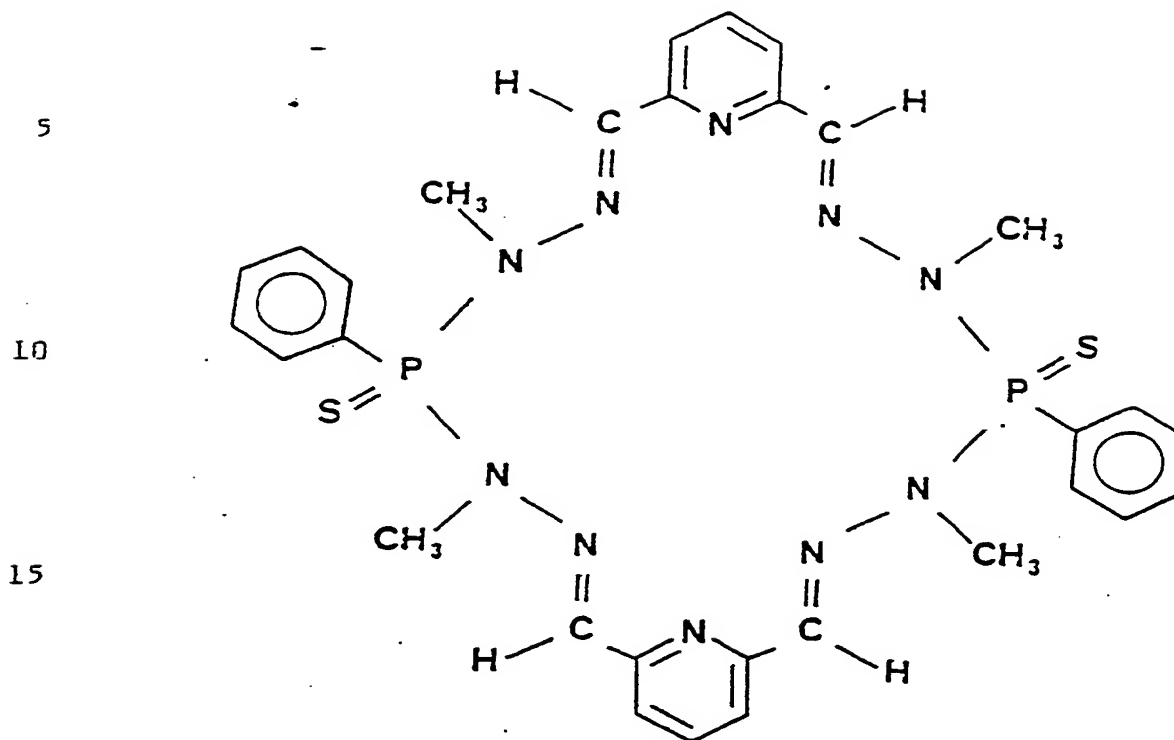
Le rendement est de 80 %. La masse moléculaire est de 656. Le macrocycle possède 22 atomes dans le cycle.

#### EXEMPLE 4

Même mode opératoire :

- pyridyl dicarboxaldéhyde 2-6,
  - bis (méthylhydrazino) phénylthiophosphine.
- Le macrocycle obtenu présente la structure suivante :

12



20 Le rendement est de 85 %. La masse moléculaire est de 658. Le macrocycle possède 20 atomes dans le cycle.

#### EXEMPLE 5

La synthèse de la bis (méthylhydrazino) phényl  
 25 oxyde de phosphine est réalisée au moyen d'une solution chloroformique (50 ml) d'oxyde de phényldichlorophosphine (0,1 mole) qui est ajoutée goutte à goutte sous agitation à température ambiante à une solution chloroformique (50 ml) de méthylhydrazine (0,4 mole). L'agitation est maintenue pendant  
 30 3 heures. Le chloroforme est ensuite éliminé dans le vide de la trompe à eau. Le résidu huileux est repris à chaud par le mélange benzène-hexane (1/2). Les cristaux obtenus après refroidissement sont recristallisés dans le même mélange. Rendement 80 %, point de fusion 125-126° C.

#### 35 Préparation du macrocycle

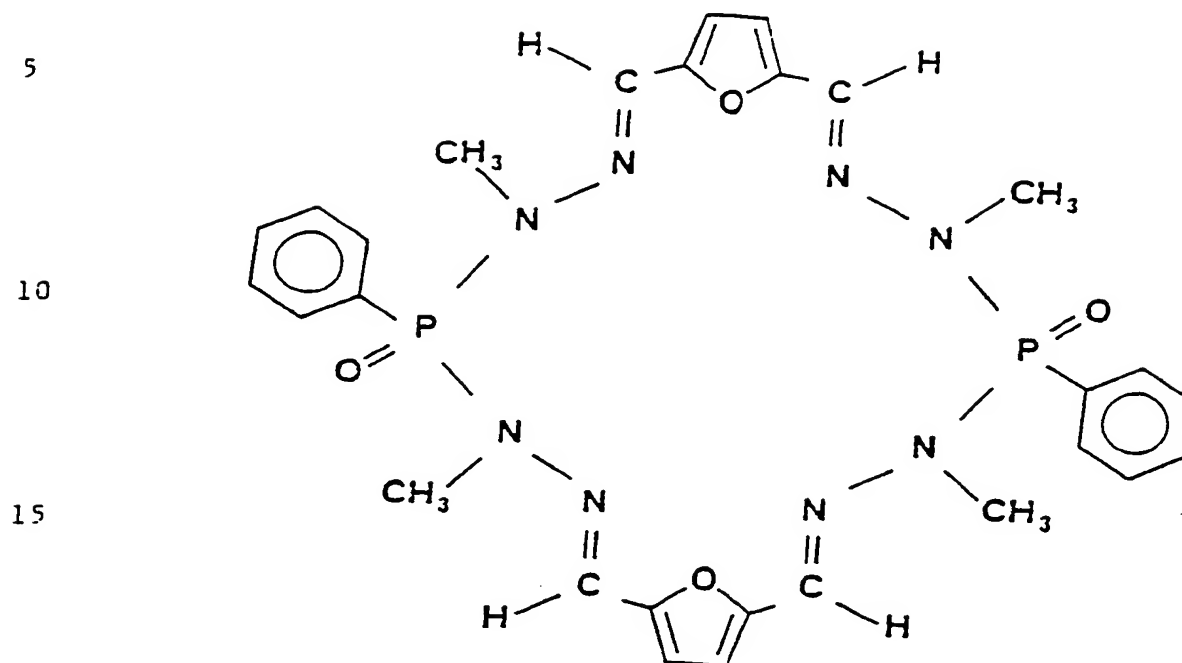
Même mode opératoire qu'aux exemples précédents avec les composés de départ suivants :

- furanne dicarboxaldéhyde 2-5,
  - bis (méthylhydrazino) phényloxyde de
- 40 phosphine.



13

Le macrocycle obtenu présente la structure suivante :

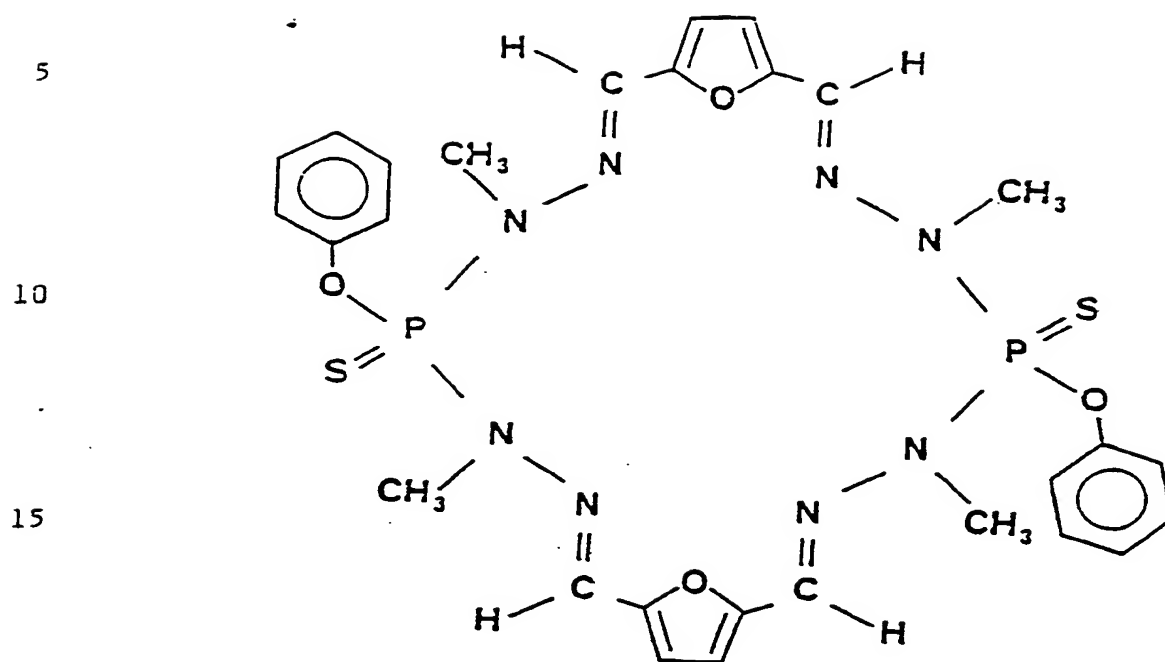


Le rendement est de 85 %. La masse moléculaire est de 604. Le macrocycle possède 20 atomes dans le cycle.

#### EXEMPLE 6

Même mode opératoire :

- furanne dicarboxaldéhyde 2-5,
  - bis (méthylhydrazino) phénoxythiophosphine.
- Le macrocycle obtenu présente la structure suivante :



20

Le rendement est de 80 %. La masse moléculaire est de 668. Le macrocycle possède 20 atomes dans le cycle.

#### EXEMPLE 7

#### 25 Synthèse de la bis (méthylhydrazino) phénoxy thioophosphine

Le processus est le même que celui décrit à l'exemple 5, mais on part du sulfure de phénoxy dichlorophosphine : rendement 85 %, point de fusion 58-59° C.

#### Préparation du macrocycle

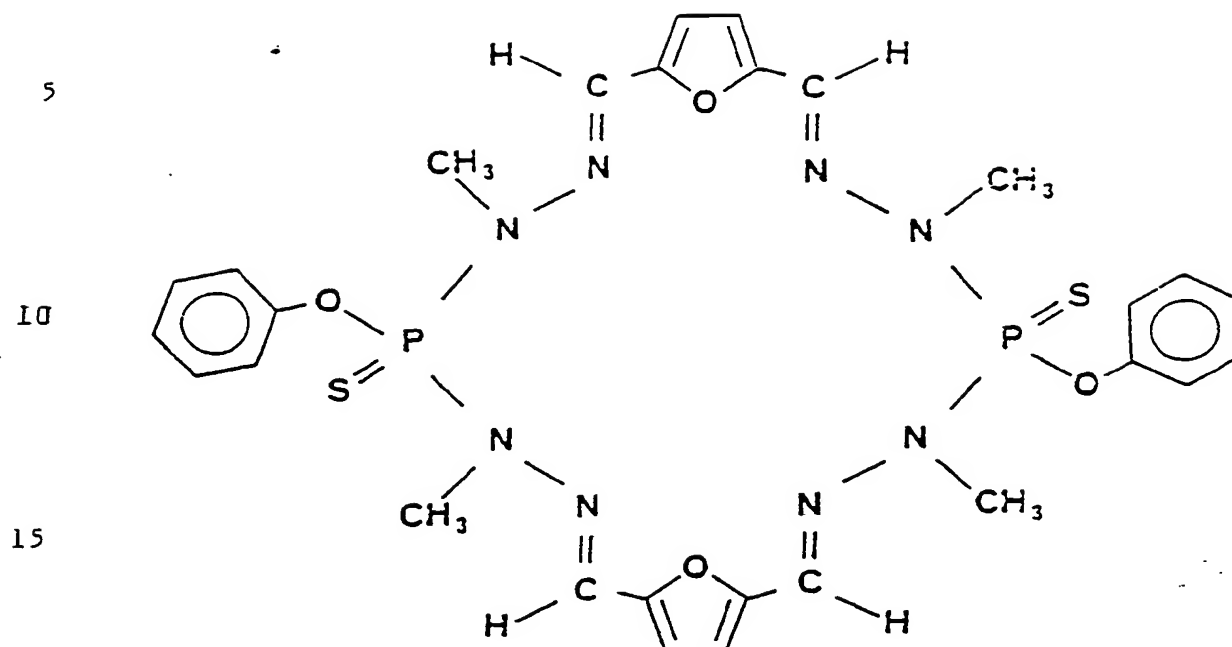
30 Même mode opératoire :

- furanne dicarboxaldéhyde 2-5,
- bis (méthylhydrazino) phénoxy-oxyde de phosphine.

Le macrocycle obtenu présente la structure

35 suivante :

15



20 Le rendement est de 88 %. La masse moléculaire est de 636. Le macrocycle possède 20 atomes dans le cycle.

#### EXEMPLE 8

#### Synthèse de la bis (méthylhydrazino) diméthylamino oxyde de 25 phosphine

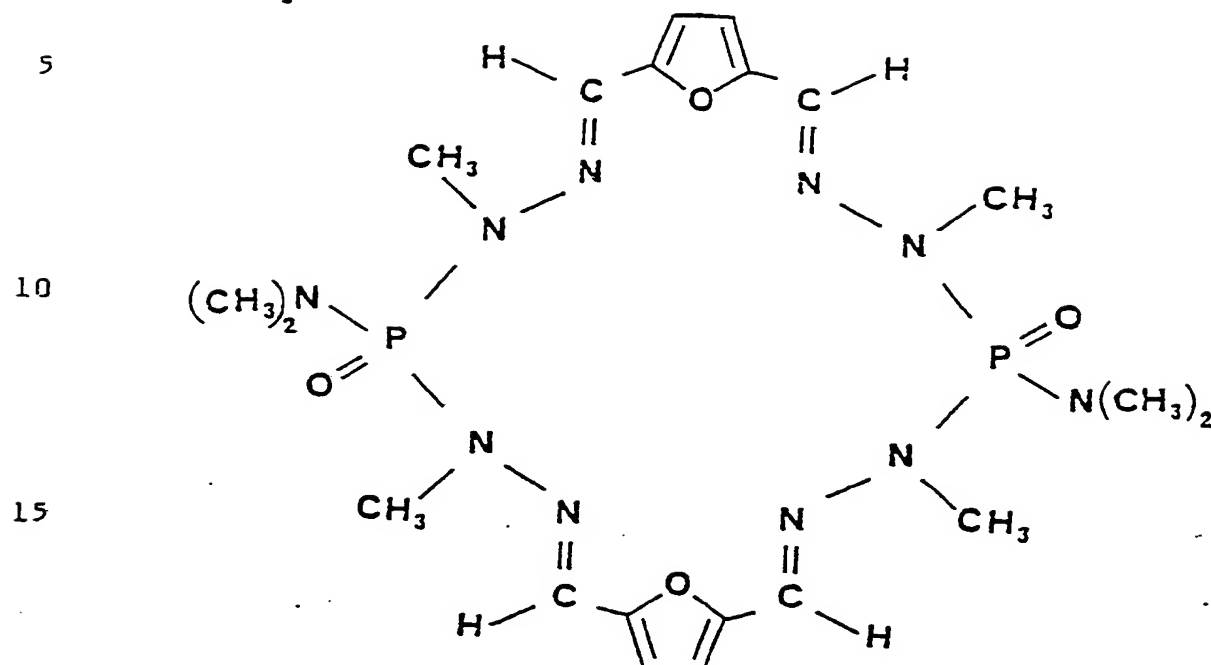
Les processus sont similaires à ceux des exemples 5 et 7, mais on part de l'oxyde de diméthylamino dichlorophosphine : rendement 46 %, point de fusion 73° C.

#### Préparation du macrocycle

30 Même mode opératoire :

- furanne dicarboxaldéhyde 2-5,
- bis (méthylhydrazino) diméthylamino-oxyde de phosphine.

35 Le macrocycle obtenu présente la structure suivante :



Le rendement est de 82 %. La masse moléculaire est de 538. Le macrocycle possède 20 atomes dans le cycle.

#### EXEMPLE 9

#### 25 Complexation de petites molécules

Cet exemple est destiné à mettre en évidence les propriétés remarquables de complexation des macrocycles fabriqués à l'égard des petites molécules.

Le macrocyle fabriqué à l'exemple 3 est mis  
 30 en présence d'un excès de méthanol (longueur de la molécule de l'ordre de 0,3 nanomètre). Après évaporation complète de la solution et séchage, on obtient une poudre incolore qui est analysée par spectrométrie de masse : on met en évidence la présence d'une molécule complexe constituée par le macrocyle  
 35 et le méthanol. Il est nécessaire de chauffer cette poudre à 180° C sous 10<sup>-4</sup> pascal pendant 1 heure environ, pour rompre totalement l'association et éliminer le méthanol. Le macrocycle possède donc une très forte tendance à la complexation.

40

La même constatation peut être faite avec le

chloroforme.

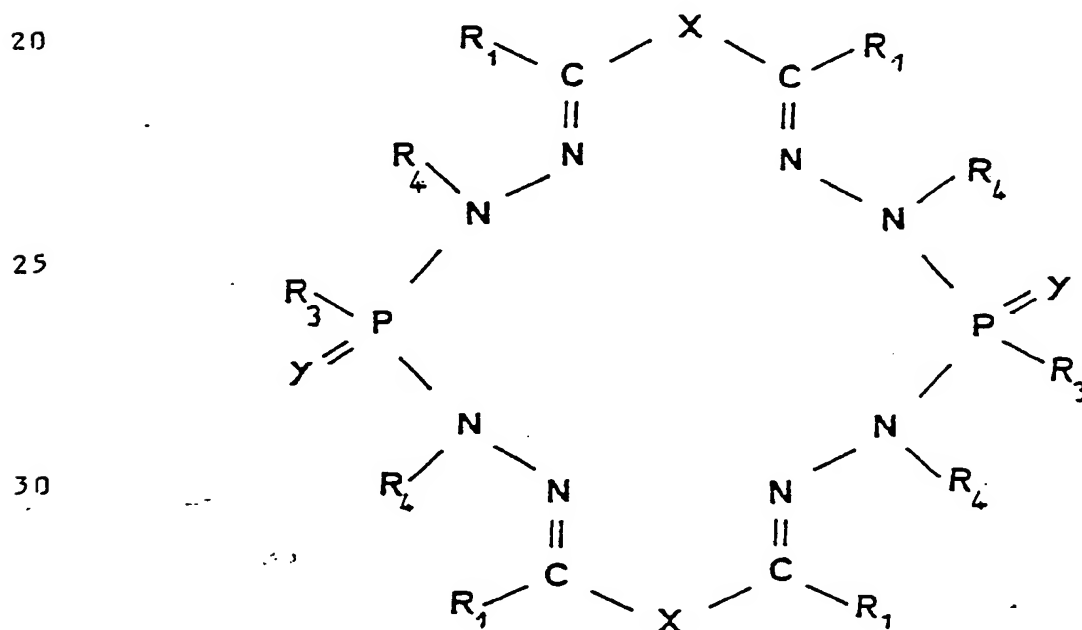
#### EXEMPLE 10 -

##### Complexation d'un cation

Le macrocycle fabriqué à l'exemple 5 est dissous dans du chlorométhane et la solution est mise en présence de perchlorate de baryum (1 molécule de perchlorate pour 2 macrocycles). Après évaporation complète et séchage, on obtient une poudre jaune qui est analysée par les méthodes physico-chimiques habituelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire) : on détecte la présence d'une molécule complexe constituée par un atome de baryum lié à deux macrocycles. Le baryum, interposé entre les deux macrocycles, est lié par six liaisons donneur/accepteur à chaque macrocycle.

#### EXEMPLES 11, 12, 13

Dans ces exemples, on prépare un macrocycle dont la formule générale est la suivante :



Le mode opératoire est identique à celui des exemples 1 à 8.

#### EXEMPLE 11

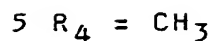
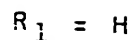
Les radicaux sont les suivants :

40 X =



Y = O

13



Composés de départ :

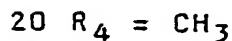
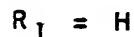
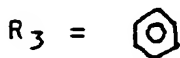
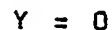
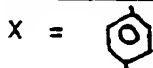
- phényl dicarboxaldéhyde 1-3,
- bis (méthylhydrazino) phényloxyde de

10 phosphine.

Rendement : 80 %

Spectrométrie de masse : 640

Le macrocycle possède 20 atomes dans le cycle.

15 EXEMPLE 12

- phényl dicarboxaldéhyde 1-4,
- bis (méthylhydrazino) phényloxyde de

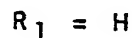
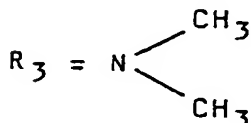
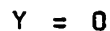
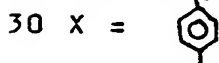
phosphine,

25

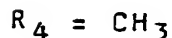
- rendement : 85 %,

- masse : 640.

Le macrocycle possède 22 atomes dans le cycle.

EXEMPLE 13

35



- phényl dicarboxaldéhyd 1-4,
- bis (méthylhydrazino) diméthyl amino oxyde

de phosphine,

40

- rendement : 60 %,

- masse : 562.

Le macrocycle possède 22 atomes dans le cycle.

#### 5 EXEMPLE 14

##### Complexations de cations

Dans cet exemple, on a réalisé des complexations de baryum ou de plomb au moyen de certains macrocycles fabriqués. La complexation s'effectue soit avec un seul macrocycle comme ligand, soit avec deux macrocycles (complexe sandwich).

Ce mode opératoire a été le suivant : 0,5 g de macrocycle est dissous dans un mélange MeOH/CHCl<sub>3</sub> ((1/1) - 15 cm<sup>3</sup>). On ajoute 1/2 équivalent de perchlorate de baryum (dissous dans le même mélange) ou 1 équivalent de perchlorate de plomb, goutte à goutte et à température ambiante. On maintient l'agitation pendant une heure. Le produit est séparé par simple filtration.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus.

	Macrocycle	Métal	rendement	ligand/
		(perchlorate)	de la	métal
			comple-	
			xation	
			%	
25	Macrocycle de l'exemple 5	Ba	30	2 ligands
				/1
30	Macrocycle de l'exemple 8	Ba	75	2 ligands
				/1
35	Macrocycle de l'exemple 5	Pb	70	1/1
	Macrocycle de l'exemple 8	Pb	85	1/1
	Macrocycle de l'exemple 4	Pb	82	1/1
40				

EXEMPLE 15

Préparation d'un macrocycle avec complexation simultanée

Dans cet exemple, on a illustré la fabrication directe d'un macrocycle complexé par mise en oeuvre du procédé de l'invention en présence d'un sel de baryum en vue d'obtenir un macrocycle fixant le baryum par effet matrice.

Le mode opératoire est le suivant :

- 10 . 0,008 mole de dialdéhyde,  
 . 0,008 mole de phosphodihydrazide,  
 . 0,002 mole de perchlorate de baryum,  
 sont dissous simultanément au reflux du méthanol (200 cm<sup>3</sup>). Au bout de 10 minutes, le macrocycle complexé commence à  
 15 précipiter. On chauffe à reflux pendant 2 heures. Le macrocycle complexé formé est séparé par simple filtration et lavé plusieurs fois avec du méthanol.

Les rendements et apparences du macrocycle complexé sont résumés ci-après. Celui-ci peut être représenté  
 20 par la formule :  $(BaM_2)(ClO_4)_2$   
 où M est le macrocycle.

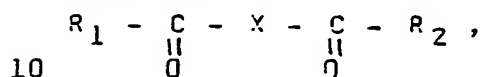
	(	:	:	)
	(	M	: Rendement %	: Apparence )
25	(-----	-----	-----	-----)
	(	:	:	)
	(M = formulation de l'exemple 5 :	80	:	orange )
	(-----	-----	-----	-----)
	(M = formulation de l'exemple 1 :	85	:	rouge )
30	(-----	-----	-----	-----)
	(M = formulation de l'exemple 12:	85	:	blanc )
	(-----	-----	-----	-----)
	(M = formulation de l'exemple 8 :	83	:	jaune )
	(-----	-----	-----	-----)

35



## REVENDICATIONS

1/ - Procédé de fabrication de macrocycles organiques phosphorés possédant une chaîne fermée d'au moins 14 atomes, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir des molécules de phosphohydrazide avec des molécules de dialdéhyde ou de dicétone, dont les fonctions carbonyles sont séparées par au moins un atome de carbone, de formule générale



où X, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont un atome d'hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné, lesdites molécules étant amenées à réagir en les mélangeant dans un solvant apte à dissoudre chacune d'elles, de façon à précipiter des macrocycles comprenant un nombre pair de synthons au moins égal à 4, chaque synthon correspondant à une molécule succédant dans la chaîne à un synthon correspondant à l'autre molécule.

2/ - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise les molécules de phosphodihydrazide suivantes : R<sub>3</sub>P (Y) (NR<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, où R<sub>3</sub> est un hydrogène ou groupement ou enchaînement hydrocarboné ou azoté, R<sub>4</sub> est un hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné et Y un atome d'oxygène, de soufre, de sélénium, un doublet libre, un métal ou un groupement azoté.

3/ - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise, d'une part, des molécules de dialdéhyde ou de dicétone dans lesquelles X est un groupement choisi parmi les suivants : aryle, furyle, alkyle, phénoxy, pyridyle, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont un atome ou un groupement choisi parmi les suivants : hydrogène, aryle, furyle, alkyle, phénoxy, d'autre part, des molécules de phosphodihydrazide dans lesquelles R<sub>3</sub> est un atome ou un groupement choisi parmi les suivants : hydrogène, halogène, aryle, alkyle, furfuryle, amino, hydrazino, et R<sub>4</sub> un atome ou un groupement parmi les suivants : hydrogène, alkyle.

4/ - Procédé selon les revendications 2 et 3 prises ensemble, caractérisé en ce que le mélange des molécules est effectué dans des proportions stœchiométriques.

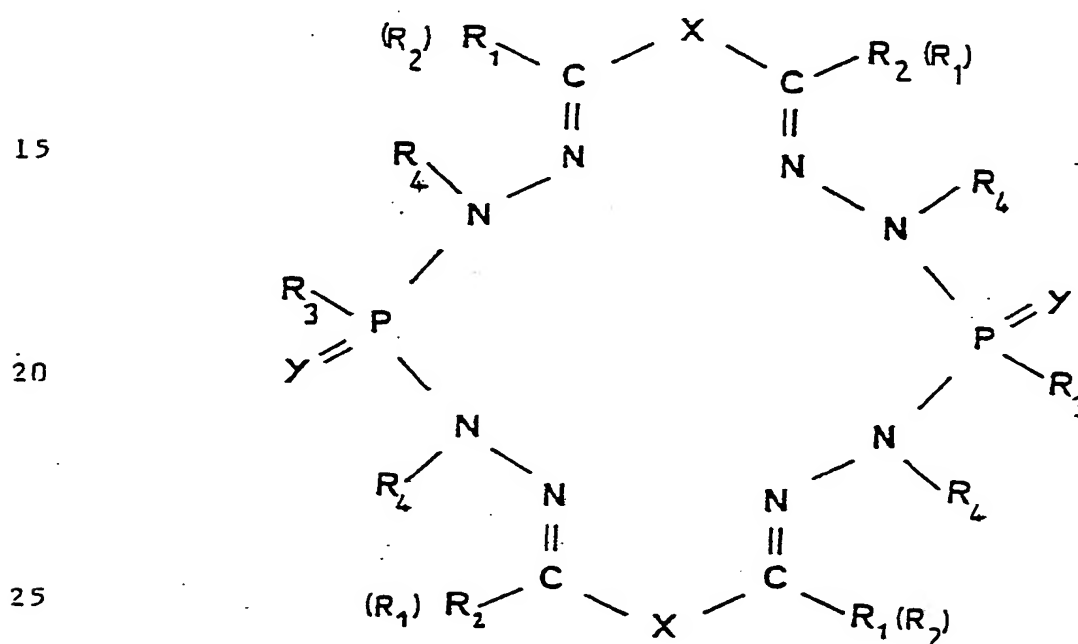
5/ - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, dans lequel l'on utilise comme solvant du

méthanol ou de l'éthanol.

6/ - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3, 4 ou 5, caractérisé en ce que le mélange est effectué à température ambiante sous agitation.

7/ - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 5 ou 6, dans lequel les macrocycles sont isolés par filtration, puis purifiés par recristallisation et séchés.

8/ - Macrocycle organique phosphoré, caractérisé en ce qu'il possède la structure moléculaire suivante :



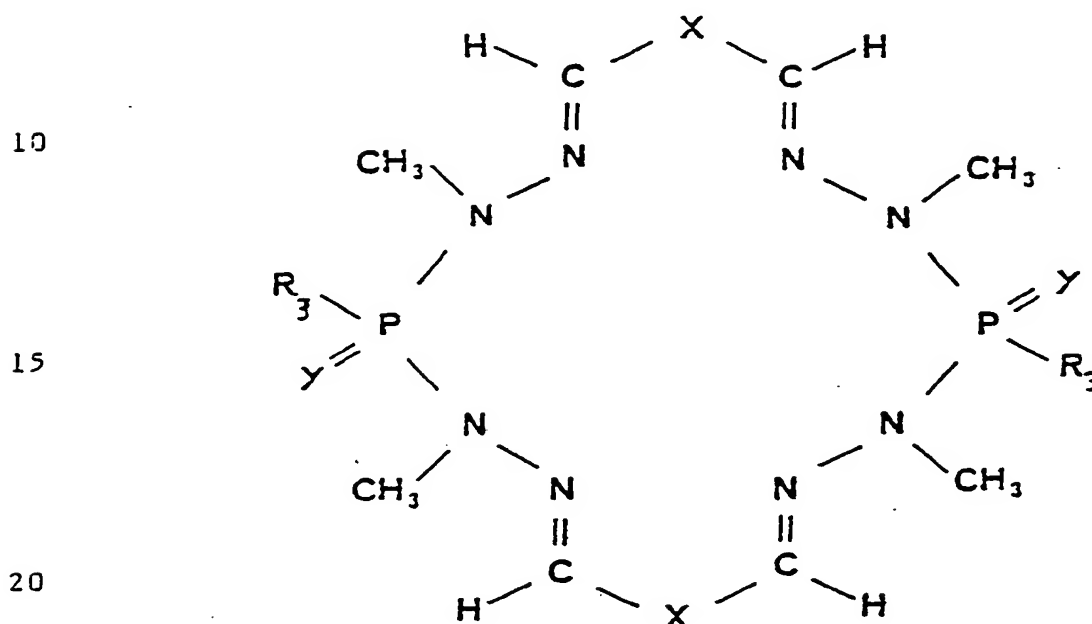
où X est un groupement ou un enchaînement hydrocarboné,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_4$  sont un atome d'hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné,  $R_3$  un atome d'hydrogène ou un groupement ou enchaînement hydrocarboné ou azoté, et Y un atome d'oxygène, de soufre, de sélénium, un doublet libre, un métal ou un groupement azoté dans lequel l'azote est doublement lié au phosphore.

9/ - Macrocycle selon la revendication 8, caractérisé en ce que X est un groupement parmi les suivants : aryle, furyle, alkyle, phénoxy, pyridyle,  $R_1$  et  $R_2$  sont un atome ou un groupement parmi les suivants : hydrogène, aryle, furyle, alkyle, phénoxy,  $R_3$  est un atome ou un groupement parmi les suivants : hydrogène, halogène, aryle, alkyle, furfuryle, amino, hydrazino,  $R_4$  est un atome ou groupement

23

parmi les suivants : hydrogène, alkyle, et Y un atome d'oxygène ou de soufre.

10/ - Macrocycle selon la revendication 9, 5 caractérisé en ce qu'il possède la structure moléculaire suivante :



où  $R_3$  est un groupement aryle, alkyle, amino ou hydrazino, Y est un atome d'oxygène ou de soufre et X est un groupement : 25 aryle ou furyle.

11/ - Application du macrocycle conforme à l'une des revendications 8, 9 ou 10, pour piéger de petites molécules de dimensions approximativement comprises entre 0,05 et 5 nanomètres par complexation à partir du macrocycle 30 préalablement fabriqué ou par complexation directe par effet matrice.

12/ - Application du macrocycle conforme à l'une des revendications 8, 9 ou 10, pour piéger des cations notamment métalliques ou organiques par complexation à partir 35 du macrocycle préalablement fabriqué ou par complexation directe par effet matrice.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR88/00131

## I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) \*

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl<sup>4</sup>: C 07 F 9/65

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System

Classification Symbols

Int.Cl<sup>4</sup>

C 07 F 9/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the extent that such Documents are Included in the Fields Searched \*

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT \*

Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
------------	--	-------------------------------------

X	Journal of General Chemistry of the USSR, Vol.45, No.6, part 2, June 1975, Plenum Publishing Corp., (New York, US), A.F.Grapov et al.: "Tetrazaphosphopine derivatives", page 1362, see the whole document; cited in the application	1-7
---	--	-----

A	Journal of General Chemistry of the USSR, Vol.52, No.5, part 2, May 1982, Plenum Publishing Corp., (New York, US), T.N.Kudrya et al.: "Phosphorus-containing crowns. IV. New 17-membered macrocyclic polyethers", pages 952-954; see the whole document cited in the application	8-12
---	--	------

### \* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

15 June 1988 (15.06.88)

Date of Mailing of this International Search Report

08 July 1988 (08.07.88)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 88/00131

## I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) \*

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB<sup>4</sup>: C 07 F 9/65

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée \*

Système de classification

Symboles de classification

CIB<sup>4</sup>

C 07 F 9/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté \*

## III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS <sup>10</sup>

Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
X	Journal of General Chemistry of the USSR, volume 45, no. 6, partie 2, juin 1975, Plenum Publishing Corp., (New York, US), A.F. Grapov et al.: "Tetrazaphosphine derivatives", page 1362 voir le document en entier cité dans la demande	1-7
A	Journal of General Chemistry of the USSR, volume 52, no. 5, partie 2, mai 1982, Plenum Publishing Corp., (New York, US), T.N. Kudrya et al.: "Phosphorus-containing crowns. IV. New 17-membered macrocyclic polyethers", pages 952-954 voir le document en entier cité dans la demande	8-12

### \* Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup>

- « A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- « E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- « L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- « O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- « P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- « T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- « X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- « Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- « & » document qui fait partie de la même famille de brevets

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 juin 1988

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 8 JUL 1988

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

P.C.G. VAN DER PUTTEN

